

HEPATOTOXICITE DU LEFLUNOMIDE

Le léflunomide (Arava®) est utilisé dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique. Le risque accru d'infection a été discuté dans les Folia de septembre 2005.

La *Food and Drug Administration* (FDA) aux Etats-Unis a récemment attiré l'attention sur le risque de réactions hépatiques graves chez des patients traités par le léflunomide [www.fda.gov/Drugs/default.htm, mot-clé « léflunomide » (communiqué du 13 juillet 2010)]. Cet avertissement fait suite à une réévaluation des cas d'hépatotoxicité avec ce médicament qui a montré que la prise concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques, la pré-existence d'une pathologie hépatique (p.ex. hépatite B ou C chronique) et l'abus d'alcool augmentent le risque d'atteinte hépatique.

Depuis 2000, le Centre Belge de Pharmacovigilance a reçu 20 cas d'hépatotoxicité après prise de léflunomide. Dans un certain nombre de ces cas, il est difficile d'établir un lien de causalité clair avec le médicament, soit par manque d'information concernant entre autres l'évolution après l'arrêt du traitement, soit parce que le traitement par le léflunomide a été poursuivi, soit parce que d'autres médicaments pouvant provoquer des troubles hépatiques comme des AINS ont été pris simultanément.

En pratique, en ce qui concerne l'hépatotoxicité du léflunomide, on recommande ce qui suit :

- Ne pas utiliser le léflunomide chez les patients présentant une fonction hépatique perturbée et chez les patients ayant des enzymes hépatiques élevés (ALT, syn. SGPT > 2 fois la limite supérieure de la normale).
- Etre prudent en cas de prise simultanée d'autres médicaments hépatotoxiques tels que l'amiodarone, certains AINS (surtout le diclofénac et le sulindac), certains antiépileptiques, l'isoniazide, le kétoconazole, la rifampicine et la tolcapone (voir aussi le Répertoire Commenté des Médicaments).
- Contrôler les enzymes hépatiques avant d'instaurer le traitement, puis tous les mois pendant les 3 premiers mois de traitement, et ensuite tous les 3 mois [le RCP de Arava® recommande un contrôle plus fréquent].
- Dans le RCP de Arava®, on recommande d'éviter la consommation d'alcool pendant un traitement par le léflunomide.

Le métabolite actif du léflunomide a une longue demi-vie (1 à 4 semaines). Lorsqu'une élimination rapide du médicament est souhaitée, on peut, selon le RCP, avoir recours à une procédure de « washout » (à base de colestyramine ou de charbon activé). La longue demi-vie du métabolite actif explique aussi pourquoi des réactions hépatotoxiques surviennent également après l'arrêt du traitement.